



TITLE:

トシル酸スプラタスト(IPD)内服が
有効であった好酸球性膀胱炎の1例

AUTHOR(S):

倉本, 朋未; 線崎, 博哉; 稲垣, 武

CITATION:

倉本, 朋未 ...[et al]. トシル酸スプラタスト(IPD)内服が有効であった好酸球性膀胱炎の1例. 泌尿器科紀要 2014, 60(9): 447-450

ISSUE DATE:

2014-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/190968>

RIGHT:

許諾条件により本文は2015/10/01に公開

トシル酸スプラタスト (IPD) 内服が有効であった好酸球性膀胱炎の1例

倉本 朋未¹, 線崎 博哉², 稲垣 武¹

¹紀南病院泌尿器科, ²線崎泌尿器科医院

A CASE REPORT OF EOSINOPHILIC CYSTITIS TREATED WITH ORAL SUPLATAST TOSILATE

Tomomi KURAMOTO¹, Hiroya SENZAKI² and Takeshi INAGAKI¹

¹The Department of Urology, Kinan Hospital

²Senzaki Urology Clinic

A 61-year-old female was referred to our hospital presenting with micturition pain and urinary frequency, which was not relieved by antibiotics. A cystoscopic examination revealed an erosion, reddening and edematous lesion in the left bladder wall. Pathological examination of transurethral biopsy showed erosion and cystitis. After biopsy, micturition pain and urinary frequency became worse. The pathological examination was reviewed, and the diagnosis of eosinophilic cystitis was made. Administration of a corticosteroid had provided a short duration of relief, but her symptoms recurred within the five weeks of treatment. Therefore, she was treated with a combination of corticosteroid and suplastast tolilate, followed by monotherapy with suplastast tolilate. The relief of the symptoms by suplastast tolilate therapy continued for five months. However, the symptoms relapsed. Re-administration of steroidal agents was considered, but the patient suffered from uncontrolled diabetes. Therefore, she was treated with a combination of suplastast tolilate, anti-allergic drugs and mirabegron. Fourteen months after treatment with suplastast tolilate, no disease progression was noted.

(Hinyokika Kiyō 60 : 447-450, 2014)

Key words : Eosinophilic cystitis, Suplastast tolilate (IPD)

緒 言

好酸球性膀胱炎は1960年に Brown, Palubinskas により, 膀胱粘膜から筋層にかけての好酸球浸潤と粘膜・筋層の線維化が特徴的なアレルギー性膀胱炎として初めて報告された。今回, ステロイド治療で再燃するも, トシル酸スプラタスト投与により症状が改善した症例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 61歳, 女性

主 訴 : 頻尿, 残尿感

既往歴 : 糖尿病 (インスリン皮下注), 花粉症

現病歴 : 2012年6月より膀胱炎症状を認めたため近医受診し, 膀胱炎の診断で抗生剤を処方されたが尿路感染は改善しなかった。近医泌尿器科を受診し, CTで膀胱左側壁の肥厚を認め, 精査目的で当科紹介となった。

初診時現症 : 身長 161 cm, 体重 75.3 kg.

理学的・神経学的異常所見なし。表在リンパ節触知せず。

初診時検査所見 : 血液一般では WBC 6,900/ μ l, 好

酸球分画4.8%と正常範囲内, その他明らかな異常所見は認めなかった。HbA1c は7.9%と高値であった。尿検査 ; 蛋白 (2+), 糖 (3+), RBC 10~19/HPF, WBC \geq 100/HPF。尿培養 ; 酵母様真菌 10^4 /ml, コアグラーゼ陰性ブドウ球菌 10^3 /ml。尿細胞診 class II。画像検査所見 : MRI で膀胱壁肥厚を認めたが, 膀胱内に明らかな腫瘍は指摘できなかった (Fig. 1)。

膀胱鏡検査 : 左尿管口外側から左側壁にかけて一部粘膜のびらん, 発赤を認めた。粘膜は易出血性, 浮腫状であった (Fig. 2)。膀胱粘膜生検の結果は erosion, cystitis であった。生検後, 頻尿・排尿時痛が増悪し, 鎮痛剤, 抗生剤, 抗コリン剤を投与するも症状は改善しなかった。

尿培養で酵母様真菌を認めたので抗真菌剤を投与したが症状は改善しなかった。好酸球性膀胱炎を疑い血中 IgE を測定したところ 6,792 IU/ml と著明高値であった (IgE 正常範囲 <100 IU/ml)。病理組織を見直したところ, 好酸球浸潤の目立つ箇所を複数認め, 好酸球性膀胱炎の診断となった (Fig. 3)。

治療経過 (Fig. 4) : 好酸球性膀胱炎と診断がつくまでは, 膀胱刺激症状に対しプロピペリン塩酸塩 20

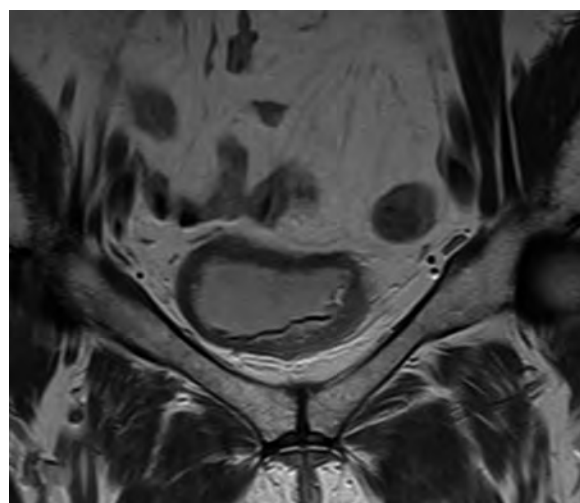
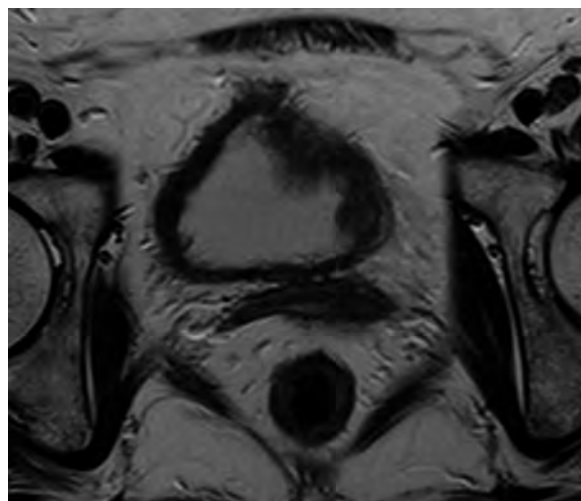


Fig. 1. MRI showed diffuse thickness of the left bladder wall.

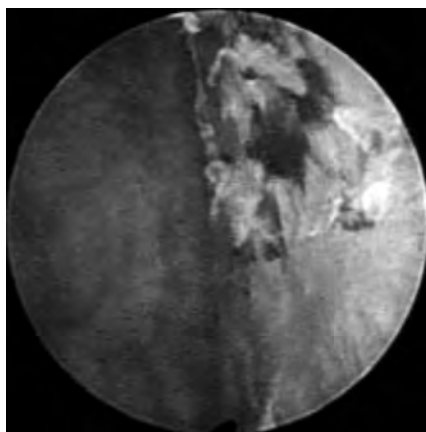
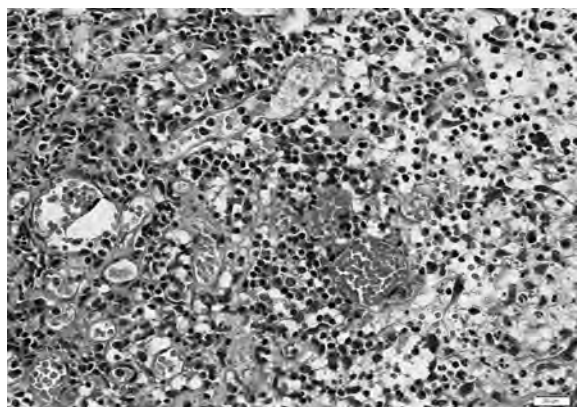


Fig. 2. A cystoscopic examination showed erosion, reddening and edematous lesion in the left bladder wall.

mg/日を投与した。

好酸球性膀胱炎の診断がついた後、2012年10月からステロイド治療を開始した。併用薬として塩酸エピナスチン 20 mg/日を投与した。プレドニゾロンは 30 mg/日より開始し、徐々に漸減していった。膀胱容量



H.E. ×400

Fig. 3. Microscopic appearance of the bladder wall. Inflammatory infiltration containing eosinophils and edema could be noted in the submucosa (HE stain, ×400).

は 200 ml まで増大したが、プレドニゾロンを 10 mg/日に減量した時点で、頻尿、血尿が出現したため、膀胱鏡検査を施行した。治療前の膀胱鏡所見より膀胱壁の発赤、びらの範囲が広がっていた。

糖尿病があり（インスリン皮下注射中）血糖コントロール不良であり、プレドニゾロン増量はさらなる糖尿病の悪化の可能性もあると考え、プレドニゾロンは 10 mg/日のままで、トシル酸スプラタスト 300 mg/日の内服併用を開始した。その後、症状改善が見られたのでプレドニゾロンを徐々に減量し中止することができた。膀胱容量は治療開始時 50 ml だったが、200 ml まで増加した。プレドニゾロン中止から 4 カ月後に頻尿となり、プラシルカスト水和物内服を追加した。その後頻尿症状が悪化したが、糖尿病コントロール不良の状態でありプレドニゾロン内服再開は行わずプロピベリン塩酸塩からミラベクロンに変更した。その後排尿間隔は 2～3 時間となったのでミラベクロン内服を継続した。

トシル酸スプラタスト開始から 1 年後の膀胱鏡検査では、左尿管口外側から左側壁にかけての粘膜のびらん、発赤は改善していた (Fig. 5)。

現在治療開始15カ月経過したが、症状増悪は認めていない。

考 察

好酸球性膀胱炎は1960年に Brown¹⁾, Palubinskas²⁾により、膀胱粘膜から筋層にかけての好酸球浸潤と粘膜・筋層の線維化が特徴的なアレルギー性膀胱炎として初めて報告された。発生機序は明らかにされていないが、好酸球性膀胱炎の組織中の多数の好酸球が IL-5 を産生・分泌していることから autocrine により活性化された好酸球が細胞障害性蛋白を産生することにより引き起こされていると考えられている³⁾。

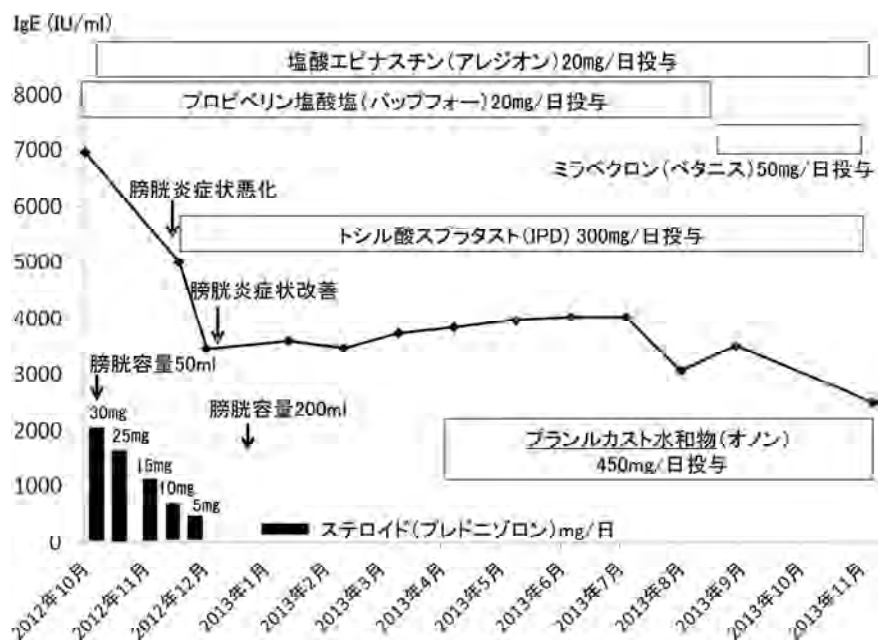


Fig. 4. Clinical course of the patient, showing changes in serum IgE.

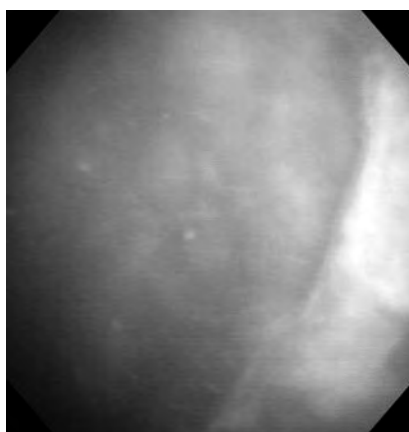


Fig. 5. Follow-up cystoscopic examination showed improvement of erosion, reddening and edematous lesion in the left bladder wall.

1993年に山田ら⁴⁾が病理組織学的診断基準を提唱した。診断基準は、好酸球増加部位で、①200倍5視野で1視野平均好酸球数が20個以上、および、②200倍5視野で全円形細胞浸潤における好酸球の割合が30%以上としている。自験例では膀胱粘膜生検で erosion, cystitis の診断であったが、抗生物質で治療しても症状が改善せず、精査のため血中 IgE を測定したところ 6,792 IU/ml と著明高値であり、再度組織を見なおしたところ、好酸球性膀胱炎の診断基準を満たしており好酸球性膀胱炎の確定診断に至った。鑑別診断として原発性膀胱腫瘍、周囲臓器腫瘍の膀胱浸潤、間質性膀胱炎、出血性膀胱炎、膀胱結核などが考えられる。

van den Ouden ら⁵⁾が好酸球性膀胱炎135例について検討した報告では、発症年齢は幼児から高齢者まで幅広く(5~87歳, 21%が小児), 男女比は大人ではほ

ぼ等しく、小児ではやや男児が多いという結果であった。

本邦では一倉ら⁶⁾が68例について報告しており、性差はなく、年齢分布では50~70歳にやや多い傾向であった。好酸球性膀胱炎の誘因として、アレルギーや喘息などのアレルギー疾患、薬剤(トラニラスト、漢方薬、マイトマイシンなど)、上部尿路腫瘍、反復性尿路感染、前立腺肥大症などが考えられている。自験例は、花粉症の既往があり、アレルゲン検査でダニ、ハウスダスト、ネコの上皮などがアレルゲンであり、アレルギー素因が関与している可能性が高い。本疾患に特徴的な症状はなく、頻尿、血尿、排尿時痛、排尿困難などの症状が出現する。尿検査では血尿、膿尿が多く、26%の症例で尿培養検査陽性であったという報告もある⁵⁾。尿中好酸球により発見された症例の報告もある⁷⁾。膀胱鏡所見は診断に欠かせない検査の1つであるが、粘膜の発赤、浮腫、潰瘍形成などの一般的な膀胱炎所見を呈するだけでなく、非乳頭状の膀胱腫瘍を思わせるような腫瘤形成が認められることもある。

治療は、アレルゲンが明らかな場合はその除去・服薬中止、抗ヒスタミン薬と NSAIDs 投与、ステロイド剤投与、病変部の TUR、シクロスポリンなどの免疫抑制剤投与などがある。保存的治療に無効な症例は膀胱部分切除術や膀胱全摘除術などの侵襲的な治療が適応となる。

本症例は、アレルギー性疾患治療薬であるトシル酸スプラタストが有効であった。好酸球性膀胱炎に対し、トシル酸スプラタストが有効であったという報告は自験例を含め本邦で4例であった⁸⁻¹⁰⁾。トシル酸ス

プラタストは気管支喘息, アトピー性皮膚炎, アレルギー性鼻炎の治療薬であり, 間質性膀胱炎への有効性が確認されている。作用機序はヘルパー T 細胞に作用し IL-4, 5 の産生を選択的に抑制する。IL-4 抑制により B 細胞からの IgE 抗体産生を抑制し, 肥満細胞からの種々のサイトカイン産生を抑制する¹¹⁾。また IL-5 抑制により, 好酸球の分化・活性化を抑え, 好酸球が細胞障害性蛋白質を産生するのを抑制する¹²⁾。

本症例は, 塩酸エピナスチンによる治療に伴いステロイドを減量したが, 膀胱炎症状が増悪したためトシル酸スプラタストの内服を開始した。

ステロイド, トシル酸スプラタスト内服開始後 IgE は低下したが, 膀胱炎症状の改善は得られなかった。

Van den Ouden ら⁵⁾の報告では IgE 上昇は1.5%, 一倉ら⁶⁾の報告では IgE 上昇は33%で好酸球性膀胱炎の全例に IgE 上昇が認められるわけではない。

アレルギー性鼻炎患者で血中 IgE 濃度と症状の重症度の関係を調べた論文では, IgE は必ずしも症状の重症度と相関するわけではないとの結果であった¹³⁾。以上より IgE 値と好酸球性膀胱炎症状は必ずしも相関するとは限らないと考える。

トシル酸スプラタスト内服後, 症状は改善したが, 開始から5カ月後に膀胱炎症状が増悪した。ステロイド再開も考慮したが, 糖尿病のコントロール不良であり, 抗アレルギー剤とトシル酸スプラタスト, ミラベクロンの内服で症状の改善がみられたため経過を見ている。

結 語

トシル酸スプラタスト投与が有効と考えられた好酸球性膀胱炎の1例を経験したので文献的考察を加えて報告した。ステロイド治療に抵抗する症例や糖尿病合併例などではトシル酸スプラタストが有効である可能性が示唆された。

本論文の要旨は第63回日本泌尿器科中部総会で発表した。

文 献

- 1) Brown EW: Eosinophilic granuloma of the bladder. *J Urol* **83**: 665-668, 1960
- 2) Palubinskas AJ: Eosinophilic cystitis: case report of eosinophilic infiltration of the urinary bladder. *Radiology* **75**: 589-591, 1960
- 3) Dubucquoi S, Janin A, Desreumaux P, et al.: Evidence for eosinophil activation in eosinophilic cystitis. *Eur Urol* **25**: 254-258, 1994
- 4) 山田哲夫, 村山鉄郎, 田口裕功, ほか: 好酸球性膀胱炎. *日臨* **51**: 811-815, 1993
- 5) van den Ouden D: Diagnosis and management of eosinophilic cystitis. *Eur Urol* **37**: 386-394, 2000
- 6) 一倉晴彦, 魚住二郎, 熊澤淨一, ほか: 浸潤性膀胱腫瘍を疑わせた好酸球性膀胱炎の1例. *西日泌尿* **56**: 1324-1327, 1994
- 7) 前田純宏, 畑山 忠: 尿中好酸球により発見された好酸球性膀胱炎の1例. *泌尿紀要* **48**: 633-635, 2002
- 8) 金子正志, 細田千尋, 角谷成紀, ほか: トシル酸スプラタスト (IPD) 内服が有効であった好酸球性膀胱炎の1例. *泌尿器外科* **25**: 683-685, 2007
- 9) 渡辺美穂, 山口圭一, 山西友典, ほか: トシル酸スプラタストで奏功を得た好酸球性膀胱炎の1例. *泌尿紀要* **55**: 715-719, 2009
- 10) Yoshino T and Moriyama H: Case of eosinophilic cystitis treated with suplatast tosilate as maintenance therapy. *Case Rep Urol* 354219, 2012 (Epub 2012 Sep 11)
- 11) Yanagihara Y, Kiniwa M, Ikezawa K, et al.: Suppression of IgE production by IPD-1151T (suplatast tosilate), a new dimethylsulfonium agent: (1): regulation of murine IgE response. *Jpn J Pharmacol* **61**: 23-30, 1993
- 12) Yamaya H, Basaki Y, Togawa M, et al.: Down regulation of Th2 cell-mediated murine peritoneal eosinophilia by antiallergic agents. *Life Sci* **56**: 1647-1654, 1995
- 13) Wan Majdiah WM, Nural K, Suzina S, et al.: Association between specific IgE levels and severity of symptoms among patients with rhinitis in North East Malaysia. *Int Med J* **18**: 348-349, 2011

(Received on February 25, 2014)

(Accepted on April 30, 2014)